RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

QUELLES REGLES APPLIQUER ?

Présentation de l'article paru dans Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 56 (2008) 63-70

Historique

- **Code de Nuremberg** (1947)
  - Code déontologique composé de dix règles sur l'expérimentation humaine
  - La règle de base de l'expérimentation sur les sujets humains devient le **consentement libre et éclairé du sujet.**

Avant la guerre, ce qui primait dans les textes était l'exigence scientifique (Claude Bernard), désormais c'est le consentement volontaire du sujet.

- **Déclaration d'Helsinki** (1964)
  - Elaborée par l'Association Médicale Mondiale
  - Amendée 6 fois, dernière version octobre 2008
  - Ethique +++
  - Fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains
  - Concerne les recherches
    - Sur les personnes
    - Sur des données à caractère personnel
    - Sur des échantillons biologiques non anonymes

- En France :
  - **Loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés** (1978)
    - *l'informatique peut évidemment être utilisée par tous citoyens mais en aucun cas cet outil ne doit porter atteinte à la protection des données, des individus dans leur vie privée*
    - **CNIL**
      - a une mission de contrôle sur tous les fichiers informatisés de données nominatives
      - estime la légitimité du fichier informatisé et la pertinence des données nominatives
    - Toute personne concernée par un fichier informatisé doit **être informée de son existence** et **d'un droit d'accès et de rectification**

- **Loi Huriet-Sérusclat** (1988)
  - relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales
  - tournant majeur dans l'encadrement des recherches biomédicales en France, elle a :
    - proclamé la primauté de la **protection des personnes** ;
    - affirmé l'obligation d'un **consentement libre, éclairé et exprès**;
    - défini le statut des deux acteurs principaux : **promoteur** et **investigateur** ;
    - établi une distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct ;
    - créé les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (**CCPPRB**).

- **Lois de bioéthique** (1994)
  - **la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994** relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé
  - **la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994** relative au respect du corps humain
  - **la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994** relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal
  - recouvrent
    - l'affirmation des principes généraux de protection de la personne humaine
    - les règles d'organisation de secteurs d'activités médicales en plein développement comme l'assistance médicale à la procréation et les greffes
    - ainsi que des dispositions relevant du domaine de la santé publique ou de la protection des personnes se prêtant à des recherches médicales

- Directive européenne 2001/20/CE relative aux essais cliniques de médicaments.
- Distinction entre recherches:
  - **Interventionnelles** (= actes spécifiques pour la recherche)
    - Biomédicale (RBM)
    - Portant sur les soins courants
  - **Non interventionnelles** (= observationnelle)
- Nécessité de réformer l'encadrement juridique de la RBM en France

Réforme de l'encadrement juridique de la RBM en France

- **Loi n°2006-450** du 9 août 2004 complétée par le décret du 26 avril 2006 et plusieurs arrêtés, se substitue à la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988.
- **Loi n°2004-800** du 6 août 2004 relative à la bioéthique a modifié les lois dites de bioéthique de 1994.
- **Loi n°2004-801** du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel a modifié la loi de 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Synopsis des formalités à accomplir en fonction du type de recherche	Recherche Biomédicale: Médicaments Dispositifs médicaux Produits cosmétiques Produits sanguins labiles Autre Art. L.1121-1	Recherche visant à évaluer les soins courants Art. L.1121-1 2°	Recherches dites non interventionnelles (R1121-2)	
			Utilisant une collection ou ressources biologiques avec changement de finalité (échantillons collectés dans le cadre du soin dont une partie est requalifiée vers une étude)	Ne comportant qu'une seule prise de sang spécifique à la recherche réalisée chez des patients, apparentés ou VS (collection directe sans suivi particulier du patient ou constituée lors d'une étude prospective = prise de sang spécifique au suivi)
Autorité	Recherche: Demande d'autorisation à l'AFSSAPS	Recherche: Demande de numéro d'identification à l'AFSSAPS	Recherche: Néant	
	Collection: Déclaration à l'AFSSAPS	Collection: Déclaration au Ministère de la recherche (et ARH pour les hôpitaux)	Collection: Déclaration au Ministère de la recherche (et ARH pour les hôpitaux)	
CPP	Recherche (± collection): 1 seul avis	Recherche: 1er avis	Recherche: Non	
		Collection: 2ème avis	Collection: avis	
CCTIRS / CNIL	Déclaration simplifiée MR001	Procédure complète d'autorisation -CCTIRS (1 mois, pas de réponse = accord) -Puis CNIL (2 mois, pas de réponse = rejet) (Monocentrique : seulement déclaration normale à la CNIL)		
Information / Consentement (date d'obtention à notifier dans le DMP)	Information orale et écrite Temps de réflexion Consentement signé	Information orale et écrite Temps de réflexion Non opposition	Information orale et écrite Temps de réflexion Non opposition	Information orale et écrite Temps de réflexion Consentement signé pour le prélèvement
	Consentement exprès signé pour génétique Collection: possibilité d'ajouter une phrase pour recueillir la non opposition en vue d'une utilisation ultérieure à l'issue de la recherche (nouveau programme de recherche)			
Examen médical préalable	Oui	Non	Non	
Promoteur	Oui	Non	Non	
Assurance	Oui	Non (sauf si collection)	Non	Oui

TRADUCTION EN PRATIQUE DE LA DIRECTIVE EUROPÉENNE

La recherche nécessite-t-elle un acte spécifique sur une personne (intervention ou investigation) ?

La recherche nécessite-t-elle un acte spécifique sur une personne (intervention ou investigation) ?

- Si **oui**, la recherche est « **interventionnelle** » et entre soit dans le cadre des recherches biomédicales, soit dans celui des recherches portant sur les soins courants
- Si **non**, cette recherche est définie comme « **non interventionnelle** »

- **Produits mentionnés à l'article L.5311-1 :**

  -Médicaments
  -Produits contraceptifs et contragestifs
  -Biomatériaux et DM
  -DM de diagnostic in vitro
  -Produits sanguins labiles
  -Organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale
  -Produits cellulaires à finalité thérapeutique
  -Lait maternel collecté
  -Produits d'entretien des lentilles de contact
  -Procédés et appareils destinés à la désinfection des locaux et des véhicules
  -Lentilles oculaires non correctrices
  -Produits cosmétiques
  -Les micro-organismes et toxines
  -Les produits de tatouage

Les recherches biomédicales (RBM)

- **<u>DÉFINITIONS</u> :**
  - *Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées par les termes « recherche biomédicale »* Art. L. 1121-1 du CSP
  - L'article R.1121-1 en distingue 3 types:

Les recherches biomédicales (RBM)

- Les RBM portant sur **un médicament :** essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques, pharmaco-dynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité

Les recherches biomédicales (RBM)

- Les RBM portant sur **un dispositif médical (DM)** essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs DM visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

- **DM** : prothèse de hanche, appareil de radiographie, béquilles, préservatif, ciment osseux, sutures, produits de traitement ou de conservation du sang, pansements (liquides gels pâtes), solutions d'irrigation (endoscopie), gaz médicaux à action physique (CO2)
- **DM implantables actifs :** pacemaker, stimulateur neuronal
- **DM de diagnostic in vitro :** glucomètre, bandelettes réactives, analyseur automatique
- **DM incluant un médicament à action accessoire** : cathéters héparinés, ciments osseux contenant un anticoagulant, préservatifs avec spermicides, DIU contenant du cuivre ou de l'argent
- **DM destinés à la délivrance de médicament** : pompes à perfusion, nébulisateurs et systèmes d'inhalation, seringues et stylo injecteurs
- **Accessoires de DM** : produits d'entretien de lentille de contact sans action thérapeutique, désinfectants spécifiques à un DM, lubrifiants spécifiques à un DM (préservatif, endoscope)

- **Attention** : centrifugeuses, tablier plombé, larmes artificielles, patchs transdermiques, aérosols contenant un médicament, désinfectants topiques destinés au patient, gaz utilisés en anesthésie y compris leur récipient primaire…. **ne sont pas des DM**

Les recherches biomédicales (RBM)

- Portant sur **un dispositif médical de diagnostic in vitro**
- Portant sur des **produits cosmétiques**
- Portant sur des **produits sanguins labiles, des organes, des tissus d'origine humaine ou animale et des préparations de thérapie cellulaire**

(Définition dans l'arrêté du 11 mai 2009)

Les recherches biomédicales (RBM)

- Les RBM **autres** :
  - **produit non mentionné dans l'article L.5311-1** (non médicament ou DM)
  - **recherches épidémiologiques** nécessitant de procéder à des examens ou des gestes invasifs
  - **recherches en physiologie humaine**

Les recherches biomédicales (RBM)

- **OBLIGATIONS :**
  - Obtention d'un numéro d'enregistrement de la recherche ou d'une autorisation de l'autorité compétente:
    - Pour produits de l'article L.5311-1 : numéro ID RCB. Obtenu par l'intermédiaire de l'Afssaps
  - Un avis favorable d'un comité de protection des personnes (**CPP**)

Les recherches biomédicales (RBM)

- **Le promoteur** :
  - personne physique ou morale établie dans la Communauté européenne.
  - Il prend l'initiative de la recherche sur l'être humain, est responsable de la recherche, en assure la gestion, en vérifie le financement.
  - Obligations en termes d'indemnisation et d'assurance (L.1121-10).
  - Il adresse les demandes d'avis et les projets de modifications substantielles aux deux instances.
  - Il effectue les déclarations légales (1ère inclusion, fin de recherche, vigilances…)

Les recherches biomédicales (RBM)

- **L'investigateur** :
  - **Médecin** thésé
  - Si sur un lieu de recherche, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur peut être appelé **investigateur principal**
  - lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un **investigateur coordonnateur**
  - Il informe la personne qui se prête à la recherche
  - Il veille au respect des bonnes pratiques.
  - Il notifie les événements et les effets indésirables au promoteur.
  - Dirige et surveille la réalisation de la recherche sur le lieu de recherche

Les recherches biomédicales (RBM)

- **Les lieux de recherche** :
  - Les RBM ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

Les recherches biomédicales (RBM)

- Dans les autres cas le lieu doit être autorisé :
  - Les recherches sont réalisées **en dehors des lieux de soins.**
  - Les recherches sont réalisées dans les services hospitaliers ou autres lieux d'exercice des professionnels de santé
    - Et nécessitent **d'autres actes que ceux pratiqués usuellement**
    - Sur des personnes présentant une **condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence**.
- L'autorisation de lieu est alors accordée par le représentant de l'Etat dans la région (le DRASS)

Les recherches biomédicales (RBM)

- **<u>PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE</u>**
  - Volontaires sains ou patients
  - Affiliées à un régime de sécurité sociale
  - Indemnité de compensation des contraintes subies sous certaines conditions (L. 1121-11)
  - **Consentement libre éclairé et exprès** (L. 1122-1-1)
  - Avec protections particulières (mineurs, femmes enceintes, personnes privées de liberté, majeurs incapables et/ou hors d'état d'exprimer leur volonté (L.1121-5 et suivants, L.1122-1-2 et L.1122-2)
  - **Examen médical préalable :** résultats communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin de leur choix

Les recherches biomédicales (RBM)

- **<u>L'examen médical préalable (EMP)</u>** :
  - Les personnes susceptibles de se prêter à des RBM bénéficient d'un EMP adapté à la recherche (L.1122-11) sauf si les conditions suivantes sont réunies :
    - la recherche biomédicale ne porte pas sur des produits entrant dans le champ de compétence de l'Afssaps : article L. 5311-1 du CSP
    - la recherche biomédicale porte sur un produit figurant sur une liste fixée par décret : décret à venir
    - caractère "*négligeable*" des risques encourus par les participants
    - absence d'influence de la participation à la recherche sur la prise en charge médicale du participant

Les recherches biomédicales (RBM)

- **<u>Le fichier national des personnes qui se prêtent à la recherche</u>** :
  - Géré par le ministre chargé de la Santé
  - Alimenté par les investigateurs
  - Contient les **VRB** = volontaires pour la recherche portant sur les produits de santé (L. 5311-1)
    - Volontaires sains
    - Volontaires malades dont la maladie n'a rien à voir avec la recherche
    - Les autres sujets de recherche sur demande du CPP
  - Permet de vérifier les périodes d'exclusion et l'interdiction de participer simultanément à plusieurs recherches, ainsi que le montant cumulé annuel des indemnisations

Les recherches visant à évaluer les soins courants

- **<u>DÉFINITIONS</u>** :
  - Art. L. 1121-1 2° : *recherches autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière **habituelle** mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole.*
  - Art. R. 1121-3 : *l'objectif est d'évaluer des actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui font l'objet d'un **consensus** professionnel, **dans le respect de leurs indications**.*

Les recherches visant à évaluer les soins courants

- **N'en font pas partie +++**:
  - Les recherches qui portent sur :
    - des **techniques ou des stratégies innovantes** ou considérées comme **obsolètes**
    - l'évaluation d'une **combinaison innovante** d'actes ou de produits, même si chacun de ceux-ci pris isolément est d'utilisation courante
    - une **comparaison de stratégies médicales quand l'une est supérieure à l'autre** en terme de sécurité et d'efficacité en l'état actuel des connaissances

- Soins courants = **essais cliniques considérés comme étant à risque négligeable**

→Auparavant relevant de la loi Huriet

→Maintenant: conditions de réalisation facilitées

  - Sauf traitement des données
  - Au prix d'une moindre protection des personnes ?

Les recherches visant à évaluer les soins courants

- **<u>OBLIGATIONS</u>** :
  - Avis favorable du CPP
  - Information avec non opposition des personnes qui s'y prêtent
  - Mais contenu de l'information non prévu par les textes

  → **Pas de recueil écrit du consentement**

  → Conditions d'indemnisation d'un éventuel problème lié à la recherche floues

Les études non interventionnelles

- = études dites d'observation, où tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance
- Comprennent :
  - Études sur données
  - Études sur échantillons biologiques
    - non recueillis spécifiquement pour la recherche → changement de finalité
    - Prélèvement direct : prise de sang unique spécifique à la recherche (assurance)

TRADUCTION EN PRATIQUE DE LA DIRECTIVE EUROPÉENNE

La recherche nécessite-t-elle le traitement de données à caractère personnel ?

La recherche nécessite-t-elle le traitement de données à caractère personnel ?

- **DEFINITIONS** :
  - **Données à caractère personnel** :
    - Données concernant des personnes physiques identifiées directement ou indirectement
  - **Traitement de données à caractère personnel** :
    - *Toute opération ou ensemble d'opérations portant sur de telles données quel que soit le procédé utilisé (Art. 2 de la loi du 6 janvier 1978 « informatique, fichiers et liberté »)*
  - **Fichier de données à caractère personnel** :
    - *Tout ensemble structuré et stable de données à caractère personnel accessibles selon des critères déterminés*

- **DÉMARCHES ADMINISTRATIVES**
  - applicables pour toutes les recherches sauf RBM **:**
    - **Demande d'avis au CCTIRS:**
      - formulaire à renvoyer en 3 exemplaires
      - Avis favorable si réponse positive ou non réponse suite à un délai de 1 mois minimum
    - **Demande de mise en œuvre de traitement automatisé à la CNIL:**
      - Formulaire CERFA n° 10769*01 à renvoyer accompagné d'un double de l'avis du CCTIRS ou de la preuve de sa non réponse
      - La CNIL se prononce sous 2 mois renouvelables 1 fois
      - Silence de la CNIL = décision de rejet de mise en œuvre de traitement automatisé des données

– Méthodologie de référence pour les RBM :

- **MR001** mise en place par la CNIL en concertation avec le CCTIRS
- Pour les catégories usuelles de traitements automatisés poursuivant la même finalité de recherche et portant sur des données qui ne permettent pas une identification directe des personnes concernées
- Concerne les RBM portant sur le médicament, les dispositifs médicaux et autres en vue de l'obtention d'une AMM ou sa modification, les RBM dans le domaine de la physiologie, de la pharmacologie et de la génomique
- Adresser à la CNIL un engagement de conformité à la méthodologie de référence. Pas de mise à jour annuelle

TRADUCTION EN PRATIQUE DE LA DIRECTIVE EUROPÉENNE

La recherche comprend-elle l'utilisation de données génétiques ?

- En pratique
  - si la recherche est une RBM :
    - **la mention « génétique » doit être présentée dans un deuxième consentement**
    - Description des gènes étudiés et de la finalité de la recherche génétique ou le domaine/les fonctions explorées
  - Si la recherche n'est pas une RBM (soins courants ou recherche observationnelle) :
    - Un **formulaire de consentement spécifique** doit être rédigé au titre de la loi « Informatique et liberté » et de l'article 16-10 du code civil en supplément du recueil de non opposition

TRADUCTION EN PRATIQUE DE LA DIRECTIVE EUROPÉENNE

La recherche utilise-t-elle des éléments du corps humain, qui seront ou non conservés ?

La recherche utilise-t-elle des éléments du corps humain, qui seront ou non conservés ?

« **Collection d'échantillons biologiques humains** »

= *réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements* (Art. L.1243-3)

Démarches administratives

- Dépendent de la finalité
  - du recueil (soins ou recherche)
  - De leur utilisation (avec ou sans changement par rapport à la finalité première)

- **LA COLLECTE**
  - **CSP** précise les modalités d'utilisation du corps humain :
    - Prélèvements spécifiques possibles qu'à des fins médicales ou scientifiques
    - avec le **consentement** de la personne
  - Depuis la loi du 6 août 2004:
    - Utilisation possible des pièces opératoires soumise au régime d'**information** et de **non opposition**
    - Utilisation possible d'un prélèvement effectué dans le cadre du soin ou d'une autre recherche (Art. L.1211-2 du CSP) = « changement de finalité » soumis au régime d'**information** et de **non opposition**

- **<u>LA CONSERVATION</u>** :
  - Soumise à déclaration
    - **auprès du ministère de la Recherche** : pour les organismes conservant des éléments et produits du corps humain pour les besoins de leur propre recherche
    - **auprès du ministre chargé de la Recherche ou auprès du directeur de l'ARH le cas échéant** : pour les établissements de santé
  - Pour tout établissement (de santé ou non), soumission au CPP qui évalue:
    - la qualité de l'information des participants
    - Les modalités de recueil du consentement
    - La pertinence éthique et scientifique du projet

- **<u>LA CONSERVATION</u>** :
  - Si la collection d'échantillons biologiques humains est constituée pour les seuls besoins d'une RBM:
    - **Déclaration** à **l'Afssaps**.
    - La collection doit être détruite à la fin de la recherche, ou faire l'objet d'une nouvelle déclaration si elle est réutilisée

CONCLUSION

- Le dispositif prévu par les lois d'août 2004 se met en place
- Pas adapté pour la recherche épidémiologique qui relèvent en fait des 3 catégories, mais de plus en plus de celle des RBM en raison d'investigations ou de questionnaires « intrusifs » pouvant porter atteinte à l'intégrité psychologique ou sociale
- Fortes disparités entre CPP

- **Solutions envisageables pour faciliter la recherche épidémiologique**:
  - Sensibiliser comités, autorités compétentes, promoteurs aux spécificités des recherches épidémiologiques descriptives et analytiques
  - Alléger les procédures pour les RBM de type épidémiologique à faible risque pour la personne qui s'y prête (sur le modèle des soins courants)
  - Plus la loi sera claire et lisible plus elle sera facilement appliquée
  - La mise en place des allègements de procédure, des méthodologies de référence vont dans ce sens et devraient être développés.

Synopsis des formalités à accomplir en fonction du type de recherche	Recherche Biomédicale: Médicaments Dispositifs médicaux Produits cosmétiques Produits sanguins labiles Autre Art. L.1121-1	Recherche visant à évaluer les soins courants Art. L.1121-1 2°	Recherches dites non interventionnelles (R1121-2)	
			Utilisant une collection ou ressources biologiques avec changement de finalité (échantillons collectés dans le cadre du soin dont une partie est requalifiée vers une étude)	Ne comportant qu'une seule prise de sang spécifique à la recherche réalisée chez des patients, apparentés ou VS (collection directe sans suivi particulier du patient ou constituée lors d'une étude prospective = prise de sang spécifique au suivi)
Autorité	Recherche: Demande d'autorisation à l'AFSSAPS	Recherche: Demande de numéro d'identification à l'AFSSAPS	Recherche: Néant	
	Collection: Déclaration à l'AFSSAPS	Collection: Déclaration au Ministère de la recherche (et ARH pour les hôpitaux)	Collection: Déclaration au Ministère de la recherche (et ARH pour les hôpitaux)	
CPP	Recherche (± collection): 1 seul avis	Recherche: 1er avis	Recherche: Non	
		Collection: 2ème avis	Collection: avis	
CCTIRS / CNIL	Déclaration simplifiée MR001	Procédure complète d'autorisation -CCTIRS (1 mois, pas de réponse = accord) -Puis CNIL (2 mois, pas de réponse = rejet) (Monocentrique : seulement déclaration normale à la CNIL)		
Information / Consentement (date d'obtention à notifier dans le DMP)	Information orale et écrite Temps de réflexion Consentement signé	Information orale et écrite Temps de réflexion Non opposition	Information orale et écrite Temps de réflexion Non opposition	Information orale et écrite Temps de réflexion Consentement signé pour le prélèvement
	Consentement exprès signé pour génétique Collection: possibilité d'ajouter une phrase pour recueillir la non opposition en vue d'une utilisation ultérieure à l'issue de la recherche (nouveau programme de recherche)			
Examen médical préalable	Oui	Non	Non	
Promoteur	Oui	Non	Non	
Assurance	Oui	Non (sauf si collection)	Non	Oui

Déclaration aux registres des essais cliniques

- http://eudract.emea.europa.eu
- http://clinicaltrials.gov

Références

[1] **World medical association** (WMA). Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Online]. 2004 October 9 [cited 2007 July 10]. Available from: http://www.wma.net/e/policy/b3.htm.

[2] Claudot F, Alla F, Coudane C. Biobanques : les modifications apportées par la nouvelle loi bioéthique. Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54(6):551–4.

[3] Claudot F, Alla F, Essevaz-Roulet M. Aspects éthiques et réglementaires de la recherche en épidémiologie clinique. Guide pratique. Rev Epidemiol Sante Publique 2004;52:297–312.

[4] **CCTIRS**. Le CCTIRS mode d'emploi [Consulté le 18 juillet 2007] Available from: www.recherche.gouv.fr/comite/cctirsmodemploiavril07.pdf.

[5] **CNIL**. Méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (MR- 001) [Consulté le 18 juillet 2007] Available from: http://www.cnil.fr/fileadmin/documents/declarer/mode_d-emploi/sante/MR-001.pdf.

[6] **CNIL**. Engagement de conformité à une méthodologie de référence [Consulté le 18 juillet 2007] Available from: http://www.cnil.fr/fileadmin/documents/declarer/teleprocedures/formulaires/Formulaire_MR.doc.